

**WEST** **Generate Collection**

L2: Entry 11 of 12

File: JPAB

Aug 30, 1988

PUB-NO: JP363208524A  
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 63208524 A  
TITLE: SLEEP RHYTHM IMPROVER

PUBN-DATE: August 30, 1988

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
HIBINO, HIDEHIKO	
FUKUDA, NOBUO	
NAKACHI, OSAMU	

## ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
NIPPON OIL & FATS CO LTD	

APPL-NO: JP62040374

APPL-DATE: February 25, 1987

INT-CL (IPC): A61K 31/685

## ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the titled improver, containing a compound having a choline skeleton in the molecule as an active ingredient, having low toxicity and mild action, capable of providing sleep resembling natural sleep within a physiological range without causing side effects even by administration for a long period and changing biorhythm.

CONSTITUTION: A sleep rhythm improver containing a compound having a choline skeleton expressed by the formula in the molecule, e.g. glycerophosphocholine, choline phosphate or phosphatidylcholine as an active ingredient. The above-mentioned improver is capable of regularly producing sleep for somnipathy in which the first REM sleep normally appearing 60&sim;90min after molting will not appear and applicable to treatment of insomnia, alcoholism, depression or schizophrenia of the old having disordered REM sleep rhythm.

COPYRIGHT: (C) 1988, JPO&amp;Japio

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-208524

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/685

識別記号

AAE

庁内整理番号

7431-4C

⑬公開 昭和63年(1988)8月30日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

④発明の名称 睡眠リズム改善剤

②特 願 昭62-40374

②出 願 昭62(1987)2月25日

⑦発明者 日比野 英彦 東京都練馬区旭丘2-22番地

⑦発明者 福田 信雄 茨城県新治郡桜村梅園2丁目24番5号

⑦発明者 仲地 理 茨城県牛久市下根町1044-10番地

⑦出願人 日本油脂株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

⑦代理人 弁理士 舟橋 榮子

## 明細書

## 1. 発明の名称

睡眠リズム改善剤

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 次式



で表されるコリン骨格を分子内に有する化合物を有効成分とする睡眠リズム改善剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は人の睡眠リズムを改善する医薬に関するものである。

## (従来の技術)

現在、不眠症、うつ病、老年痴呆などにおいて睡眠の障害が報告されており、何らかの形で不眠に悩む人が全人口の12~15%と推定されている。従来、覚醒と睡眠のリズムは覚醒中枢を刺激するドーパミンと睡眠中枢を刺激するセロトニンの脳

内レベルにより支配されると考えられてきた。しかし、知能向上や記憶保持などの脳の機能の向上には睡眠時のレム睡眠量やレム睡眠リズムの調整が必要であると言われている。

コリン作動性神経系がレム睡眠の発現に対して通常大きく関与していることが知られている。コリン作動性のメカニズムは、特に抗コリン作用を持つ薬剤がヒトに及ぼす影響について詳しく研究されており、これによりレム睡眠の出現を抑制することが知られている(Cadihac J. et al., ed. Narcolepsy, New York: Spectrum Publication; 605 ~623, 1976)。コリン作動性薬剤については、動物実験においてレム睡眠に対して促進的に働くことが報告されているもののヒトの睡眠に及ぼす影響についての研究は少ない。コリンエステラーゼ阻害剤であるフィゾスティングミンやアセチルコリンアゴニストであるアレコリンを静脈注射や静脈カテーテルを用いて投与し、ヒト睡眠に与える影響も検討されているが、これらは作用持続時間が極めて短いため適当ではなく、また必ずしも

自然な睡眠を観察しているとは言い難い。

(発明が解決しようとする問題点)

現在市販されている睡眠薬は、その睡眠作用が蓄積する欠点があり、目覚めていなければならぬ時まで残存して頭の働きを鈍らす危険があり、眠りをよくするために連用しているものが、反対に非常に強い副作用が多いことがわかつてきたり。また軽症うつ病の増加が問題になってきており、この疾病的臨床症状の特徴のうち、身体症状に関して一番重要なのは睡眠障害で、早朝覚醒、熟睡障害が特徴と言われ、入眠障害も多い。しかし、従来の睡眠薬は、上述のように副作用が多く、長期服用が難しい。

本発明者らは、コリン作動性薬剤のヒトの睡眠に及ぼす影響を研究した結果、これらの薬剤は、睡眠中のレム睡眠に大きく関与していることがわかつた。レム睡眠は、知能の発達や記憶保持などの脳の機能向上に関係し、各種の精神障害に関与する。実際に、老人の不眠症、アルコール中毒、うつ病、分裂病等でレム睡眠が崩れることが知ら

れている。例えば、睡眠障害を好発するうつ病とレム睡眠の関係では睡眠ポリグラフから、入眠初期のレム睡眠の発現に特徴があることが判る。このため、レム睡眠の発現をコリン作動性薬剤でコントロールすることを、本発明者らは検討した。

従って本発明は、睡眠の安定化に対して長期間投与しても副作用が少なく、毒性も低く、作用が緩和で、生体リズムを変えずに、生理的範囲内で自然に近い睡眠をもたらすコリン作動性薬剤を提供することを目的とする。

(問題点を解決するための手段)

次式



で表されるコリン骨格を分子内に有する化合物を有効成分とする睡眠リズム改善剤である。

コリン骨格を有する化合物としては、グリセロホスフォコリン、コリンホスフェート、CDPコリン、ホスファチジルコリン、リゾホスファチジ

ルコリン、コリンプラズマローゲン、スフィンゴエミリン等が挙げられる。

これらのうち、コリンホスフェートは、ホスフォコリンクロライドのカルシウム塩やナトリウム塩として、CDPコリンは、シチシン-5'-2リン酸コリンの遊離型やナトリウム塩として、グリセロホスフォコリンは、塩化カドミウム塩や遊離型として市販品がある。また、ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、コリンプラスマローゲン、スフィンゴミエリン等は、天然の動植物の細胞中に存在することが知られており、通称レシチンと呼ばれるリン脂質製剤に含まれ、その中からの単離法も多数提案されている。特に、ホスファチジルコリンは、前述のレシチン中に15~20%含有している。

これらの化合物は、薬剤として摂取する場合、コリン量として2~3gに相当する量が生理的有効量である。

ホスファチジルコリンの摂取に関して、有効量を満たすには、市販レシチン(ホスファチジルコ

リン含量15~20重量%)を用いる場合、1日に100g以上のレシチンを摂取する必要がある。連続して多量に摂取すると、嘔吐、腹部の飽満感、げっぷ、脂肪便の下痢などの副作用が現れる。摂取を容易にするため、濃縮品を用いることも考えられるが、味や食感などから長期服用が困難である。

これに対して、市販レシチンにつきホスファチジルコリン95%まで濃縮すると、リゾホスファチジルコリンも5%得られる。さらに加水分解すると、グリセロホスフォコリンも得られる。これらの化合物によるコリン摂取に要する量は、ホスファチジルコリンで17g、グリセロホスフォコリンで6g程度に減少した。このグリセロホスフォコリンのジアシル化によって、ホスファチジルコリンが容易に得られる。

グリセロホスフォコリン塩化カドミウム錯体を、4-ビロジノビリジン存在下に脂肪酸無水物を用いてアシル化すると、ホスファチジルコリンが得られる。

天然から単離されたホスファチジルコリンまた

は合成されたホスファチジルコリンをホスフォリバーゼA<sub>2</sub>で分解すると、リゾホスファチジルコリンを得ることができる。

天然ホスファチジルコリンをテトラブチルアノニウムヒドロキシド(25%メクノール溶液)で脱アシル化してグリセロホスフォコリンが得られる。

グリセロホスフォコリンをグリセロホスフォコリンホスフォヒドロキシで分解したり、コリンクロライドとリン酸と反応後、アルカリ金属塩として分離して、コリンホスフェートを得ることができる。

これらの化合物は、毒性の面からも安全であり例えば、グリセロホスフォコリンは、ddY-N系マウスに対するLD<sub>50</sub>で13g/kg(経口)であり、ホスファチジルコリンは、ICR系マウスに対するLD<sub>50</sub>で10g/kgである。

これらの化合物は、単独あるいは他の薬剤と組合せて、経口投与、腹腔、静脈からの投与等、通常薬剤の体内への投与に使用される方法を用い

て投与することができる。

終夜睡眠ポリグラフィーを用いた睡眠障害者に関する研究では、ポリグラフィー上に睡眠構造の乱れるが見られるものがおり、種々のパターンが存在するが、入眠後60~90分後に通常出現する第一レム睡眠が出現しないような現象、即ち回避されたレム睡眠を有する病態がある。コリン作動性薬剤はレム睡眠との関係が深いので、これらの投与による睡眠の安定化を検討した。

その結果、コリン骨格を分子内に有する化合物を成分とする薬剤は、長時間作用することができ、コリン作動性薬剤として睡眠リズム改善に有効であることが判明した。

次に、この薬剤の摂取によるコリン作動性機構と一夜全体の睡眠、特にレム睡眠との関連について詳細に検討する。

入眠後60~90分後に通常出現する第一レム睡眠が出現しない症例を終夜ポリグラフィーを用いて選択し、これらの症例に対してホスファチジルコリンを代表例として用い、夜間の睡眠中のレム睡

眠に関する超日リズム(ウルトララディアンリズム)を終夜睡眠ポリグラフィーで測定した。

#### (発明の効果)

本発明の睡眠リズム改善剤は、睡眠中のレム睡眠に関係して、入眠後60~90分後に通常出現する第一レム睡眠が出現しないような睡眠障害に対して、正しくレム睡眠を発現させることができる。

また、レム睡眠リズムが崩れている老人の不眠症、アルコール中毒症、うつ病、分裂病などの治療への応用が可能である。

さらに、本発明の睡眠リズム改善剤は、睡眠の安定化に対して長期間投与しても副作用が少なく、毒性も低く、作用が緩和で、生体リズムを変えず、生理的範囲内で自然に近い睡眠をもたらすコリン作動性薬剤として有用である。

#### (実施例)

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

#### 1). ホスファチジルコリン含有薬剤による生体リズムへの影響

健康成人を対象として1夜の終夜睡眠ポリグラフィーを行った。これを試験夜とした。

この試験夜の終夜睡眠ポリグラフ上で、第一レム睡眠が回避あるいは消失していた4例について、引続き連続3夜の終夜睡眠ポリグラフィーを行った。これを基準夜とした。

その後、同被験者に1日量30gのホスファチジルコリン(リゾホスファチジルコリンを5%含有)を10日間にわたり、連続して経口投与した。そして、投与開始より8日目から3夜連続して終夜睡眠ポリグラフィーを測定した。さらに、投与終了日より4日後から3夜連続して終夜睡眠ポリグラフィーを測定し、リカバリー夜とした。終夜睡眠ポリグラフィーを測定した各夜とも、入眠より7時間後に強制的に覚醒させて一夜の睡眠時間が一定になるようにした。

終夜睡眠ポリグラフィーの測定に関して、ポリグラフィーの指標としては左側の前頭部、中心部、後頭部の脳波、水平および垂直方向の眼球運動、頸筋の筋電図のほか、呼吸、心電図、指尖脈波等

の自律神経系の指標についても記録した。終夜睡眠ポリグラフィー測定の各時期の第1夜目の記録は第1夜効果を考慮して、集計の対象から除外して、各第2夜目と第3夜目の記録を用いて検討を加えた。

睡眠段階の判定は、レヒトシャッフェン・アンド・ケールス (Rechtshaffen & Kales) の基準に基づいて20秒毎に行い、入眠潜時（目を閉じて睡眠が開始した時間）は、それぞれの記録開始よりステージ2の開始までとし、レム潜時（睡眠が開始してレム睡眠が出現するまでの時間）は、ステージ2の開始よりステージレムの開始までとした。

生理的範囲内で、生体リズムに作用していることを確かめるため、終夜睡眠ポリグラフィーを測定した各第2日目から第3日日の体温測定も同時に測定した。体温測定は、足立計器製体温データコレクタを用い、直腸温および前額部と前胸部の皮膚温を測定した。測定間隔は20秒毎とし、21~22時間にわたり連続測定した。長時間の記録に対して、最小自乗スペクトラム法により24時間周期

のリズムの頂点位相、平均温、振幅温を算出した。

### 2). 生体リズムの測定結果

対象者4例について、上記の方法で記録し、各例2夜ずつを対照夜、8夜ずつをホスファチジルコリン夜、4夜ずつをリカバリー夜として次の結果を得た。

レム睡眠が回避されている対象者のホスファチジルコリン投与により、総睡眠時間(420分)および総睡眠時間に対するステージ1(5%)、ステージ2(45~48%)、ステージ3+4(20~22%)の割合は変化しなかった。このことからホスファチジルコリンはノンレム睡眠の量的な面には影響を与えていない。

ホスファチジルコリン投与により、総睡眠時間に対するレム睡眠の割合は21%から23%とあまり変化がなかった。また、レム密度（レム睡眠の活動性、勢い）に変化はなかった。それに対し、回避されたレム睡眠が回復された時間は基準夜に比べて、ホスファチジルコリンを8日間以上投与したとき、第1表に示したように、平均値で138.7

分から72.5分に変化した。このことは、ホスファチジルコリン投与によってレム潜時間が短縮されたことよりも、本来出現すべきはずのレム睡眠が何らかの生理的な理由により、その出現が回避されていた原因が開放されて、本来のレム睡眠が出現されるようになったと考えられる。

その代表的な例として、基準夜において180分と極めて長いレム潜時を示した1例の基準夜からホスファチジルコリン投与夜、さらにリカバリー夜に至る睡眠経過図を第1図に示した。

基準夜では存在しなかった60~90分付近の通常の第1レム睡眠が、ホスファチジルコリンを投与し始めてから第9夜と第10夜では、入眠後約60分で出現している。

しかし、投与終了日より4日後から3夜連続して終夜睡眠ポリグラフィーを測定した第2夜と第3夜のリカバリー夜では、再び第一レム睡眠が消失し、見掛け上、レム潜時が延長したごとく見受けられる。基準夜において認められた3回のレム睡眠の出現サイクルは、ホスファチジルコリン投

与夜からリカバリー夜に至る睡眠経過図において位相の前進が認められた。ホスファチジルコリン投与夜では回避されていたレム睡眠が回復されて出現した。

### 3). 体温測定結果に関して

体温測定結果に関して、基準日とホスファチジルコリン投与日の体温測定値の統計処理を行った。24時間周期の概日リズムの指標となる体温リズムの頂点位相は、基準日で17.21時間、ホスファチジルコリン投与日で17.37時間と変化なく、平均体温は前者で36.90℃、後者で36.66℃と有意差がなく、さらに体温振幅温は、前者で0.49℃、後者で0.63℃と有意差は認められなかった。

以上の結果から本発明の睡眠リズム改善剤は、長期連続摂取が可能であり、得られる睡眠は睡眠ポリグラフからみると睡眠をリズミカルに調べ、生体リズムを変えずに生理的範囲内で、回避されたレム睡眠を回復してレム睡眠リズムを安定化するので、極めて生理的に自然睡眠に近くすることができた。

第1表

ホスファチジルコリン投与による  
回避されたレム睡眠の出現時間

項目	回避されたレム睡眠	回復されたレム睡眠
	出現時間(分) 基準夜	出現時間(分) ホスファチジル コリン投与夜
1	180	70
2	148	68
3	132	53
4	130	58
5	138	79
6	126	98
7	132	83
8	166	68
総和	1110	577
偏差	12.38	13.41
平均	138.7	72.5

平均値の差の検定(Wilcoxon T=13.00)

有意差あり。

## 4. 図面の簡単な説明

第1図は、実施例における基準夜と、ホスファ

チジルコリン投与夜と、終了夜の相違による睡眠経過時間と睡眠段階との関係を示すグラフである。矢印はレム睡眠が回避されている位置を示す。

基準夜：被験者に対してホスファチジルコリンを無投与の場合。

PC夜：被験者に対してホスファチジルコリンを30g/日投与した第9～第10夜の場合。

終了夜：被験者に対してホスファチジルコリンを投与終了後、第6～第7夜の場合。

特許出願人 日本油脂株式会社  
代理人 弁理士 舟橋榮子



第1図

